



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Cancro da mama associado à gravidez- efeito da quimioterapia no feto

Joanna Elizabeth de Oliveira Lopes Ashworth

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Porto, 2016

Joanna Elizabeth de Oliveira Lopes Ashworth

Joanna.lopes@hotmail.com

**Cancro da mama associado à gravidez- efeito da
quimioterapia no feto**

**Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto**

Orientadora - Dr.^a Graça Maria Gouveia Carvalho Buchner

Categoria: Assistente Convidada

**Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua
de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto**

Agradecimentos

À Dr.^a Graça Buchner, minha Orientadora, pela disponibilidade, confiança e segurança, pelo apoio e empenho que demonstrou ao longo do desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado.

À minha Mãe, que esteve carinhosamente presente nos momentos cruciais do meu desenvolvimento, que nunca desistiu e lutou para que eu fosse o que sou hoje, e ao meu Padrinho pela segurança, exemplo e apoio constante, os meus sinceros e profundos agradecimentos. Parte do que sou, e do que espero vir a ser, devo ao facto de vocês terem acreditado em mim e ao apoio que sempre me deram.

Por último, dirijo um especial agradecimento a todos os amigos que me acompanharam ao longo do meu percurso e que fizeram parte das minhas alegrias e conquistas, e que me ajudaram nos momentos de adversidade, ensinando-me a olhar em frente.

Resumo

O cancro da mama é a neoplasia mais comum na mulher, sendo também a mais frequente durante a gravidez. A incidência do CMAG tem aumentado e é necessário um elevado grau de suspeição perante uma massa mamária, uma vez que as alterações fisiológicas inerentes à gravidez podem mascarar a neoplasia, contribuindo para o atraso no diagnóstico e para o estágio mais avançado da doença à apresentação.

O diagnóstico é feito da mesma forma daquele realizado na mulher não grávida (com as devidas proteções), sendo a biópsia o *gold standard* para o diagnóstico definitivo do CMAG.

O estadiamento da doença é fundamental, podendo alterar o plano de tratamento e até mesmo comprometer a continuação da gravidez.

O tratamento desta neoplasia pode ser local ou sistémico, e no que diz respeito ao tratamento sistémico, a quimioterapia pode ser seguramente usada, durante o 2º e o 3º trimestre da gravidez, sem complicações sérias a curto prazo, para os fetos expostos ao tratamento in útero. Ainda assim, há evidência de efeitos adversos como a ocorrência de parto pré-termo (antes das 37 semanas), restrição do crescimento intrauterino (RCIU), baixo peso ao nascer entre outras complicações que advêm, por exemplo, da prematuridade. Na literatura existente sobre o CMAG, a evidência sobre os efeitos a longo prazo da exposição in útero à quimioterapia é escassa, sendo o follow up das crianças normalmente curto. Assim, as conclusões que se podem tirar sobre a segurança do tratamento sistémico do CMAG quanto a efeitos a longo prazo é reduzida.

Pelas razões atrás enumeradas, é fundamental que se reveja os efeitos a curto e principalmente a longo prazo da exposição fetal in útero à quimioterapia, no contexto de CMAG.

Palavras-chave: “pregnancy breast cancer”, “breast cancer chemotherapy”, “pregnancy outcomes after chemotherapy exposure”, “outcomes of chemotherapy fetal exposition”

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women, it is also the most frequent during pregnancy. The incidence of PABC (Pregnancy-associated breast cancer) has increased and a high degree of suspicion before a breast mass is necessary, since the physiological changes associated with pregnancy can mask cancer, contributing to the delay in diagnosis and for the more advanced stage of disease at diagnosis.

The diagnosis is carried out the same way that it is carried out in nonpregnant women (with appropriate safeguards), the biopsy is the gold standard for definitive diagnosis of PABC.

The staging of the disease is critical and may modify the treatment plan and even compromising the continuation of pregnancy.

The treatment of this tumor can be local or systemic, and with regard to systemic treatment, chemotherapy may be safely used during the 2nd and 3rd trimester of pregnancy without serious complications in the short term for fetuses exposed to in utero treatment. Still, there is evidence of adverse effects such as the occurrence of preterm birth (before 37 weeks), IUGR, low birth weight among others that come, for example, of prematurity. In the existing literature on the PABC, evidence about the long-term effects of in utero exposure to chemotherapy is scarce, and adding to this the follow up amongst children is normally short lived. Thus the conclusions that can be drawn about the safety of systemic treatment of PABC as the long-term effects is reduced.

For the reasons listed above it is essential to review the short- and especially long-term fetal exposure in utero to chemotherapy in the context of PABC.

Keywords: “pregnancy breast cancer”, “breast cancer chemotherapy”, “pregnancy outcomes after chemotherapy exposure”, “outcomes of chemotherapy fetal exposition”

Lista de Siglas e Abreviaturas

CDI- Carcinoma ductal invasivo

CLI- Carcinoma lobular invasivo

CMAG- Cancro da mama associado à gravidez

ECG- Eletrocardiograma

FAC- 5-fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida

FDA- “Food and Drug Administration”

FEC- 5-fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida

HER2- “Human epidermal grow factor receptor type-2”

HER2/neu+- Gene HER2/neu positivo

IUGR- “Intrauterine growth restriction”

PABC- “Pregnancy-associated breast cancer”

MRI- “Magnetic Resonance Imaging”

RCIU- Restrição de crescimento intra-uterino

RE: Recetor de estrogénio

RP: Recetor de progesterona

TAC- Tomografia axial computadorizada

TNM- Sistema de classificação tumoral (T- tumor primário; N- gânglios regionais; M- metástases à distância)

5-FU- 5 Fluorouracil

I. Índice

Conteúdo

I. Índice	6
II. Introdução	7
III. Métodos	8
IV. Cancro da mama associado à gravidez.....	9
i. Diagnóstico	10
ii. Estadiamento	13
V. Abordagem do tratamento sistémico do CMAG- Quimioterapia.....	14
i. Quimioterapia neoadjuvante	14
ii. Quimioterapia adjuvante.....	15
iii. Toxicidade	16
iv. Fisiologia da gravidez e quimioterapia.....	17
VI. Vigilância da gravidez em mulheres com CMAG	18
i. Vigilância materna	18
ii. Vigilância fetal	18
VII. Parto	19
VIII. Pós-parto	19
IX. Morbilidade perinatal.....	20
i. Desenvolvimento Neurológico.....	24
ii. Avaliação Cardíaca	24
iii. Desenvolvimento Ponderal	25
iv. Avaliação Comportamental.....	25
X. Conclusão	26
XI. Bibliografia	28

II. Introdução

O cancro da mama associado à gravidez (CMAG) é uma das neoplasias malignas mais comuns durante a gravidez, ocorrendo aproximadamente em 1 em cada 3000-4000 gravidezes. Define-se como cancro da mama que surge durante este período ou até um ano após o parto.

A gravidez é uma das três fases da vida da mulher em que existem grandes alterações hormonais – início da menarca, primeira gestação e início da menopausa. Sendo o cancro da mama uma neoplasia hormono dependente percebe-se que a gestação seja uma condição com risco aumentado de neoplasia mamária.

A incidência desta neoplasia está a aumentar com o adiar da maternidade para idades mais avançadas, entre os 35-45 anos, idade em que a incidência da neoplasia da mama é mais elevada. (1)(2) Outros fatores reprodutivos como menarca precoce, menopausa tardia e o número de gestações são, por si só, fatores de risco para o aparecimento de cancro da mama. A obesidade e a terapia de substituição hormonal são também fatores que influenciam o risco desta neoplasia.

As alterações que a mama sofre durante o período da gravidez podem contribuir para o atraso do diagnóstico do CMAG, que é feito em estádios mais avançados, associando-se a um prognóstico desfavorável.

O estado hiperestrogénico associado à gravidez pode também contribuir para o rápido desenvolvimento e crescimento do tumor na grávida, uma vez que, como referido anteriormente, este é um tumor hormono dependente.

Perante uma situação de CMAG, a escolha do tratamento ideal passa por se encontrar um esquema que mantenha um equilíbrio entre o bem-estar materno e fetal, com o mínimo de riscos para o feto e o máximo benefício para a mulher. A evidência referente à segurança dos fármacos utilizados para o tratamento quimioterápico durante a gravidez é escassa, o que dificulta a tomada de decisão por parte dos clínicos. A

maioria dos estudos existentes consiste em relatos de casos e estudos retrospectivos com coortes pequenas, uma vez que estudos prospectivos nesta matéria são difíceis de realizar (3).

Com este estudo de revisão bibliográfica pretende-se concluir sobre a segurança da administração da terapia quimioterápica durante a gravidez, no que diz respeito a efeitos da exposição in útero, a curto e a longo prazo sobre o feto.

III. Métodos

A elaboração deste artigo de revisão bibliográfica foi feita com base na revisão da literatura mais recente relativa ao cancro da mama associado à gravidez, utilizando como base de pesquisa a *PubMed*, *The New England Journal of Medicine* e *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Os artigos pesquisados diretamente através desta base foram artigos publicados entre 2005 e 2015, no entanto foram consultados artigos mais antigos, através de referências cruzadas, e que foram relevantes para o estudo em questão. O objetivo deste estudo é o de concluir sobre a segurança da exposição in útero à quimioterapia, avaliando os possíveis efeitos a curto e a longo prazo sobre o feto.

IV. Câncer da mama associado à gravidez

O CMAG apresenta-se normalmente como carcinoma ductal invasivo (CDI), pouco diferenciado e de alto grau. Os achados histológicos de carcinoma lobular invasivo (CLI) e de outros tipos histológicos são infrequentes.(4)

No que diz respeito aos recetores de estrogénio e progesterona, a sua positividade é menor do que nos casos de cancro da mama não associado à gravidez e a maioria é HER2/neu negativo.(5) A positividade para HER2/neu associa-se a neoplasia mamária mais agressiva e a pior prognóstico. Apesar da maioria das pacientes com CMAG apresentarem ensaios negativos para os recetores hormonais, estes podem resultar dos altos níveis de estrogénios circulantes característicos do período da gravidez, que podem levar a inibição competitiva, originando resultados falsos negativos quando se avalia o estado dos recetores hormonais através de ensaios de ligação radio marcados. Deste modo, os ensaios enzimáticos imunocitoquímicos têm maior sensibilidade na deteção de recetores hormonais positivos. (4)

A doença metastática, com invasão linfo-vascular, surge mais frequentemente no CMAG e é um indicador de agressividade e de mau prognóstico.(4)

A neoplasia da mama diagnosticada em idades mais jovens tende também a ser mais agressiva, e por isso, o cancro da mama associado à gravidez é geralmente mais agressivo do que nas pacientes não grávidas.(2)

Existem muitos estudos que descrevem o prognóstico de mulheres diagnosticadas com CMAG. Alguns estudos sugerem que o prognóstico destas em comparação com mulheres com neoplasia da mama não associada com a gravidez é igual, porém outros afirmam que a sobrevivência do primeiro grupo é menor.(6)(7)(8)

De acordo com alguns estudos, nomeadamente o resultado de um estudo retrospectivo de 2013, que avaliou os problemas obstétricos e a sobrevivência em pacientes com CMAG e o de outro estudo que avaliou o impacto da gravidez no prognóstico do cancro da mama em mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos, não há diferença entre a sobrevivência de pacientes com CMAG e pacientes com esta neoplasia não associada à gravidez.(9) Contudo, este resultado contraria o de outros 30 estudos, incluídos numa metanálise, que concluiu que o risco de morte é maior nas pacientes com CMAG. Nesta metanálise os autores fazem uma subdivisão do CMAG em dois períodos, no que diz respeito à altura do seu aparecimento, nomeadamente gravidez e pós parto, nos quais há diferentes alterações moleculares e celulares que influenciam o impacto do tumor, referenciando que os tumores são mais agressivos quando ocorrem no pós-parto, tendo pior prognóstico.(8) No entanto, e de acordo com outro estudo, o prognóstico é pior quando o tumor surge durante a gravidez, com mortalidade 2 anos antes do que os que surgem no período pós-parto.(10) Esta agressividade pode advir da invasão celular presente num microambiente favorável, que favorece a proliferação celular. Assim, e no que diz respeito ao prognóstico do CMAG há bastante controvérsia, havendo resultados contraditórios que não permitem chegar a uma conclusão unânime.

i. Diagnóstico

O diagnóstico do cancro da mama associado à gravidez é feito de forma semelhante ao diagnóstico desta neoplasia fora da gravidez, baseando-se no auto exame, no exame físico com palpação mamária, imagiologia (ecografia e mamografia) e exame histológico/citológico. O seu diagnóstico tende a ser mais tardio já que alterações fisiológicas e hiperproliferativas que a glândula mamária sofre durante a

gravidez (efeito das hormonas- estrogénios, progesterona e prolactina- no tecido glandular e ductal) tornam o tecido mamário mais denso, com maior ingurgitamento e nodularidade, sendo mais difícil a interpretação dos exames de diagnóstico.

O atraso no diagnóstico do CMAG está associado a um estágio mais avançado da doença, com risco aumentado de envolvimento ganglionar. A própria relutância em realizar exames como a mamografia pode contribuir para o adiar do diagnóstico. (1)

Há contudo evidência que suporta a segurança deste exame durante a gravidez (2)(3), nomeadamente com proteção abdominal com avental próprio, já que a dose de radiação a que o feto é exposto é inferior à que se considera estar associada a aumento do risco de malformações fetais. (11) Deste modo, na atualidade, não há razões para este ser um motivo de atraso no diagnóstico.

A atenção do médico mais direcionada para o feto e para o seu desenvolvimento em detrimento da avaliação global e do exame físico materno, pode levar a que o diagnóstico não seja feito precocemente. Há que ter alto grau de suspeição quando uma grávida se apresenta com uma massa palpável e dolorosa. O exame físico mamário deve ser feito por rotina na primeira consulta pré-natal e a palpação mamária deve ser seguida de palpação axilar e supraclavicular. Se uma massa detetada persistir para além de duas semanas, deve ser investigada recorrendo a exames de imagem e a biópsia, ainda que a maioria das biópsias revelem um resultado benigno. (12) Entre os diagnósticos diferenciais de massa mamária, numa mulher grávida ou numa mulher a amamentar, encontram-se os tumores epiteliais da mama; fibroadenomas; doença quística da mama; hiperplasia lobular; galactocelos; abscessos; hamartomas; lipomas; entre outros menos comuns. Os exames disponíveis mais usados durante a gravidez para avaliar a neoplasia da mama são a mamografia e a ecografia mamária. Devido às alterações citomorfológicas mamárias referidas anteriormente, a sensibilidade do exame mamográfico torna-se reduzida, tendo a ecografia um papel importante e complementar. A ecografia para além de não expor o feto a radiação, permite distinguir a consistência cística ou sólida da massa mamária e permite também uma avaliação

dos gânglios linfáticos regionais – axilares, infra e supra claviculares, e mama interna-
no estudo de doença metastática.(11)(12)

Em relação à Ressonância Magnética, o seu uso é controverso uma vez que esta técnica, habitualmente usa uma substância de contraste, o gadolínio, que atravessa a placenta e que pode causar anomalias no feto. Até que surjam evidências mais concretas da segurança desta com contraste, o seu uso fica restrito ao período após a gravidez.(11)

No diagnóstico histológico/citológico há dois tipos de biópsia possíveis de executar, a punção aspirativa por agulha fina ou a biópsia por agulha grossa/ “core biopsy”. A aspiração por agulha fina é uma técnica pouco sensível devido aos achados citomorfológicos atípicos que ocorrem normalmente durante a gravidez, e que são tidos muitas vezes como achados normais, contribuindo para aumentar o número de falsos negativos. A “core” biópsia é mais indicada no contexto de CMAG permitindo fazer o diagnóstico histopatológico definitivo, permitindo diferenciar carcinoma ductal in situ (DCIS) de carcinoma invasivo. Portanto, após realização da ecografia, e feita a distinção entre lesão cística ou sólida, as lesões sólidas devem ser estudadas através da core biópsia, independentemente da idade gestacional, e o anatomopatologista deve ser informado de que a amostra é proveniente de uma grávida. Com a biópsia é possível também definir-se o estado dos recetores hormonais (ER e PR) e fazer uma análise do HER2 (“Human epidermal grow factor receptor type 2”). A positividade para os recetores de estrogénios está relacionada com a idade, sendo diagnosticada mais frequentemente em mulheres após a menopausa.

ii. Estadiamento

Uma vez feito o diagnóstico é importante fazer-se o estadiamento sistêmico, essencial tanto para a decisão terapêutica como para o prognóstico. Assim como nas mulheres não grávidas, é mandatório proceder-se a uma avaliação radiográfica completa quando a doença se apresenta em estágio avançado (estádio III ou IV - classificação TMN (T- tumor primário, N- gânglios regionais e M- metástases à distância)) ou quando estão presentes sinais e sintomas suspeitos de atingimento de outros órgãos ou sistemas. Para isso, é necessário avaliar os locais tidos como preferenciais para a metastização da neoplasia mamária: pulmão, fígado, cérebro e osso. Uma radiografia do tórax permite excluir a existência de metástases pulmonares, assim como a ecografia hepática permite excluir metastização hepática. A Tomografia Computorizada (TAC) é geralmente evitada durante a gravidez, pela dose cumulativa de radiação inerente à técnica, sendo que se houver necessidade de uma pesquisa adicional, a Ressonância Magnética (MRI) sem a utilização de contraste é a técnica indicada. A avaliação de metástases cerebrais é feita recorrendo à Ressonância Magnética (MRI) cerebral. Pelo contrário, se a doença se apresentar em estágio precoce (estádio I e II- classificação TNM), com ausências de atingimento ganglionar e a grávida não for sintomática, pode dispensar-se essa avaliação, uma vez que a suspeita de metastização é reduzida.

V. Abordagem do tratamento sistémico do CMAG- Quimioterapia

A indicação para o tratamento sistémico do CMAG deve seguir as mesmas recomendações das adotadas para as mulheres com cancro da mama não associado à gravidez, tendo como objetivo o controlo local da doença e a prevenção de metastização sistémica.

Deve-se fazer uma abordagem multidisciplinar em consulta de grupo, tendo sempre em consideração a vontade da grávida no que diz respeito à continuação da gravidez. Na altura do diagnóstico, para além do estadiamento da doença, é importante a determinação da idade gestacional e avaliação do bem-estar materno e fetal.(2)(12)(13) A abordagem terapêutica deve ser individualizada e ter em conta a decisão informada do casal.

A quimioterapia faz parte das armas terapêuticas usadas para o tratamento do CMAG e pode consistir em terapia adjuvante ou neoadjuvante.

i. Quimioterapia neoadjuvante

Um estudo realizado em 1998, em França, sobre mulheres com CMAG tratadas com quimioterapia, define como indicações para quimioterapia neoadjuvante a redução do tamanho do tumor para permitir remoção cirúrgica e o carcinoma inflamatório. No carcinoma inflamatório, a mulher apresenta sinais inflamatórios na mama (induração local ou difusa da pele com eritema) e/ou o exame histopatológico demonstra haver invasão linfática da derme. (14)

ii. Quimioterapia adjuvante

A quimioterapia adjuvante tem um papel bem estabelecido na melhoria do prognóstico do CMAG em estádios precoces, e o adiar do início do tratamento pode ter um desfecho desfavorável e comprometer a sobrevivência materna.

De acordo com a *Food and Drug Administration (FDA)*, muitos fármacos quimioterápicos usados no tratamento do cancro da mama pertencem à classe D, o que significa que possuem potencial teratogénico nos humanos. Apesar de se usarem os mesmos fármacos quimioterápicos nas grávidas e nas não grávidas, há algumas exceções.

Os regimes baseados em Antraciclinas são os recomendados como primeira escolha durante a gravidez, sendo também os mais estudados.

Antes de se iniciar o tratamento do CMAG com taxanos, a terapia quimioterápica convencional passava pela combinação de antraciclinas (ciclofosfamida e doxorrubicina) com ou sem 5-FU (5-fluorouracilo). (1) Há evidência que suporta o uso da terapia com base em taxanos (Docetaxel, Paclitaxel) no 2º e 3º trimestre da gravidez, revelando não haver um aumento de complicações maternas e fetais, quando comparada à terapia quimioterápica convencional. Este estudo foi relevante, na medida em que demonstrou não haver necessidade de adiar esta terapia para depois do parto.(15) Um estudo de caso muito interessante revelou a segurança do uso do Docetaxel (inibidor potente da despolimerização dos microtúbulos) durante a gravidez e revelou a sua contribuição para o tratamento do cancro da mama metastizado. Tratava-se de uma grávida que apresentava neoplasia mamária em estágio IV, com metastização óssea extensa e incurável na altura do diagnóstico. Apesar de a literatura a nível mundial indicar como *gold standard* a terapia citotóxica combinada para o tratamento do cancro da mama metastizado, a paciente mostrava-se resistente ao tratamento com antraciclinas, só podendo ser tratada em monoterapia com Vinorelbina.

Apesar do tratamento com Vinorelbina o estado da paciente deteriorou-se e foi necessário o uso do Docetaxel após o 1º trimestre da gestação (monoquimioterapia a cada 3 semanas, num total de 3 ciclos até às 30 semanas de gestação), mesmo sem haver evidência da segurança do seu uso. A metastização óssea era tão extensa que era quase impossível que a gravidez pudesse ser levada até ao fim. No entanto, o uso deste taxano permitiu melhorar a qualidade de vida desta paciente e levar a gravidez a termo, sem complicações maternas e fetais. O parto ocorreu sem complicações, às 32 semanas, por cesariana (devido ao atingimento ósseo da coluna) e o Apgar e peso à nascença eram normais e não se detetaram anomalias no recém-nascido. No puerpério a paciente terminou o seu tratamento com 3 ciclos de Docetaxel e fez um ciclo de Vinorelbina, duas vezes por semanas durante dois anos. A progressão da metastização parou e nas avaliações do desenvolvimento psicomotor feitas à filha não se detetaram quaisquer anomalias.(16)

iii. Toxicidade

Entre os agentes quimioterápicos frequentemente usados no tratamento do cancro da mama, as antraciclinas são consideradas seguras quando administradas no segundo e terceiro trimestres da gestação. O 5-FU pode fazer parte de um regime combinado com antraciclinas, regime FAC (5-fluorouracil, doxorrubicina e ciclofosfamida) ou FEC (5-fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida).

Os agentes alquilantes e os antimetabolitos não devem ser usados, e assim como o metrotexato, um anti-folato potente, estão contraindicados durante os três trimestres da gravidez.(17) Este último agente é usado para induzir o aborto e está associado a malformações cranianas e do sistema esquelético.

Apesar do tratamento não ser isento de riscos, as evidências suportam a continuação da gravidez em mulheres a serem tratadas para o CMAG, uma vez que a interrupção da gravidez não mostrou melhorar o prognóstico nestas mulheres. (19) No

entanto, no caso de neoplasia diagnosticada durante o 1º trimestre, localmente avançada ou considerada doença agressiva, na qual o adiar da quimioterapia para o 2º trimestre possa ter efeitos deletérios para a grávida, pode considerar-se interromper a gravidez e prosseguir com o tratamento.

iv. Fisiologia da gravidez e quimioterapia

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez interferem com a farmacodinâmica e com a farmacocinética dos fármacos, o que dificulta o cálculo das dosagens dos agentes quimioterápicos.(18) Durante este período há um aumento do metabolismo hepático e da clearance renal, alterando a semivida dos fármacos; diminuição da albumina plasmática, que leva a um aumento da fração ativa dos fármacos; a existência do fluído amniótico que atua como reservatório/3ºespaço para alguns fármacos, aumentando assim o período de atuação dos mesmos. (2) Há também um aumento da circulação êntero-hepática que determina uma maior absorção e concentração de metabolitos ativos.(18) Ainda assim, e até que haja novas orientações, as doses recomendadas são as mesmas para as grávidas e para as não grávidas e o seu cálculo é baseado no peso e na altura. (18)

VI. Vigilância da gravidez em mulheres com CMAG

i. Vigilância materna

Uma grávida submetida a quimioterapia deve fazer monitorização com hemograma e estudo de função hepática e renal. Caso a grávida apresente neutropenia febril, fatores de estimulação dos granulócitos, como o filgrastim ou pegfilgrastim, devem ser administrados para tratar o episódio e prevenir outras complicações. Também o uso de eritropoietina pode estar indicado em caso da grávida apresentar anemia. (5)

No tratamento sistêmico com recurso a esquemas com antraciclina, deve ser efetuado ecocardiograma para avaliar a função cardíaca antes de se iniciar o tratamento.

ii. Vigilância fetal

Durante o tratamento com quimioterapia, as grávidas devem ser submetidas a ecografias adicionais regulares para avaliar o crescimento fetal, o líquido amniótico e a função placentar. Iniciado o tratamento sistêmico para o cancro da mama, a gravidez deve ser considerada de alto risco, e por isso, deve haver monitorização fetal contínua e regular e o acompanhamento deve ser feito pelo seu obstetra (frequentemente especialista em Saúde Materna e Fetal) e pelo seu oncologista, em consulta multidisciplinar.

VII. Parto

A decisão do momento e do local do parto deve ser cuidadosamente avaliada, devendo este ter lugar numa Unidade de Apoio Perinatal Diferenciado.

Na altura do parto as contagens de leucócitos e plaquetas devem ser suficientes para evitar o risco de complicações relacionadas com a mielossupressão, complicações infecciosas, nomeadamente sépsis pós-parto, anemia e hemorragias. A última sessão de quimioterapia deve ocorrer, no mínimo 3 semanas antes do parto para evitar toxicidade hematológica fetal e materna. (2) Este período de tempo é o necessário para que a placenta possa metabolizar o fármaco e para que o feto o possa excretar. A quimioterapia deve ser interrompida pela 35ª semana para permitir que a medula óssea recupere, sendo que a partir da 37ª semana o parto a termo pode ocorrer. Se o parto ocorrer antes das 35 semanas há um maior risco de complicações neonatais associadas à mielossupressão, devido à imaturidade hepática e renal fetal e assim à incapacidade de excreção do fármaco por parte do neonato pré-termo.

VIII. Pós-parto

Após o parto, há outras terapias sistémicas que se podem oferecer à grávida, como a terapia endócrina com Tamoxifeno (modulador não esteroide seletivo dos recetores de estrogénio) para aquelas com tumores hormono-sensíveis e Trastuzumab (um anticorpo monoclonal que interfere com os recetores HER2/neu) para aquelas com tumores HER2/neu+. A administração de Tamoxifeno durante a gravidez está associado a malformações fetais, como malformações craniofaciais e genitália ambígua, enquanto o Trastuzumab está relacionado com o aumento de risco de oligohidrâmnios, o que pode levar a parto pré-termo, morbilidade e mortalidade fetal.

IX. Morbidade perinatal

O desenvolvimento fetal é um processo que pode ser afetado por múltiplos fatores no decorrer da gestação. Nos diferentes estádios do desenvolvimento, vários fatores externos (como o fumo do tabaco, stress materno, o álcool, drogas teratogénicas, carências nutritivas) podem interferir com a gravidez. No CMAG, o tratamento sistémico expõe o feto a agentes potencialmente tóxicos e que afetam a divisão celular, com potencial teratogénico e com risco de toxicidade direta tanto para a mãe como para o feto. Os efeitos teratogénicos são variáveis no que diz respeito à sua gravidade e compreendem morte fetal, malformações e disfunção de órgãos e comprometimento da fertilidade, sendo influenciáveis por fatores como o tempo de exposição, sua concentração e sua capacidade de atravessar a placenta e atingir o feto.

A quimioterapia está contraindicada no primeiro trimestre da gravidez, sendo que este é o período em que ocorre a organogénese - a partir do 10º dia até às 8 semanas após a conceção(18)- o uso de agentes citotóxicos está associado a um aumento da taxa de malformações congénitas, assim como do risco de abortamento espontâneo.(2) (14) Fora deste período crítico, muitos agentes utilizados para o tratamento sistémico do CMAG demonstraram um perfil de risco baixo, tendo a literatura revista demonstrado que, no que diz respeito a complicações peri-parto e complicações neonatais, o tratamento com quimioterapia durante o 2º e o 3º trimestre da gravidez é seguro. (20) Contudo, a informação dos efeitos antineoplásicos destes agentes é reduzida, baseando-se em estudos retrospectivos, tendo alguns deles algumas limitações nas conclusões extrapoladas, devido, por exemplo, ao facto das amostras serem reduzidas.

De acordo com um estudo feito em 2013, que descreveu o tratamento multidisciplinar do cancro da mama associado à gravidez, metade dos partos ocorreram antes das 37 semanas, sendo por isso considerados pré-termo. (3) Este estudo apoia os resultados obtidos em estudos anteriores quanto ao aumento do risco de parto pré-

termo em pacientes com CMAG tratadas com quimioterapia durante o 2º e 3º trimestre. (21)(22) Ainda assim, a maioria destes partos pré-termo foi planeada no sentido de permitir o tratamento materno, ou seja, no sentido do desejo materno de continuar a quimioterapia fora da gravidez. Apesar de neste estudo mais recente não se terem verificado efeitos negativos no feto, relacionados com o parto pré-termo, a indução de parto pré termo deve ser desencorajada em situações em que não haja indicação obstétrica, uma vez que os riscos associados à prematuridade não podem ser desvalorizados. (1)(22)(23) Um dos riscos associados à prematuridade diz respeito ao atraso no desenvolvimento cognitivo. (24)(25) De facto, o atraso no desenvolvimento cognitivo está relacionado com a prematuridade e não com o tratamento do cancro da mama. (25)(26)(27) O mesmo acontece com outras complicações associadas a parto pré-termo como hemorragia intraventricular, Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-Nascido, enterocolite necrotizante, sépsis, hipoglicemia, convulsões e problemas relacionados com a nutrição. (22) Se for considerada a hipótese de realização de parto antes do termo, deve ser administrado um ciclo de corticoterapia até à 34ª semana e 6 dias, para prevenir complicações respiratórias que possam advir da imaturidade pulmonar fetal.

O próprio stress físico e psicológico a que a grávida é submetida com o diagnóstico e com os tratamentos associados ao CMAG pode induzir parto pré-termo através da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Níveis aumentados de hormonas hipofisárias como a oxitocina e prostaglandinas podem culminar em início do trabalho de parto antes do termo. Também a própria disfunção do sistema nervoso autónomo pode levar a vasoconstrição com alteração e diminuição da perfusão uteroplacentária, contribuindo para a restrição do crescimento intrauterino. (28)

Verificou-se também que crianças nascidas de mães com cancro são mais frequentemente pequenas para a idade gestacional do que aquelas cujas mães não têm o diagnóstico de cancro, independentemente de nascerem a termo (15,4% vs 11,1%) ou antes do termo (26,7% vs 18,3%). Embora este achado não seja estatisticamente

significativo, ele sugere a influência do cancro materno sobre o desenvolvimento fetal para além da prematuridade.(25)(29)

Um outro estudo que recolheu dados de mulheres de 7 países Europeus, e que tinha como principal objetivo avaliar o bem-estar fetal após exposição in útero ao tratamento do cancro da mama, concluiu que o peso ao nascer era afetado pela exposição à quimioterapia durante o 2º e 3º trimestre, quando era feito o ajuste para a idade gestacional, independentemente do número de ciclos de quimioterapia usados. (21) Peso à nascença corrigido para a idade gestacional e inferior ao percentil 10 é definido como Restrição do Crescimento Intrauterino (RCIU).(14) Concluiu também que, apesar dos fetos expostos à quimioterapia apresentarem mais complicações neonatais do que os não expostos, estas advêm do nascimento pré-termo e não estão diretamente relacionadas com a exposição.

Um estudo realizado em 2014 avaliou o efeito da exposição à quimioterapia in útero (combinação de Ciclofosfamida, Doxorrubicina e 5-fluorouracil – regime FAC), a curto prazo- complicações neonatais agudas- e a longo prazo. (30) A informação foi obtida através de questionários e concluiu-se que a administração de um regime quimioterápico baseado em antraciclinas é seguro durante o 2º e o 3º trimestre da gravidez, sem danos significativos na saúde do recém-nascido e sem comprometimento significativo do normal desenvolvimento durante a infância (a idade média das crianças avaliadas foi de 7 anos), quando comparados os parâmetros com os da população geral. Este estudo apoia as conclusões de estudos anteriores.(21) (5) No que diz respeito à saúde em geral, ao crescimento e normal desenvolvimento do sistema nervoso central, da função cardíaca e auditiva, não foram encontradas diferenças nas crianças filhas de mães expostas a quimioterapia durante a gestação, quando comparadas com as crianças da população em geral. Verificou-se também que não houve atrasos significativos no desenvolvimento pubertário. Reportou-se porém um maior número de

casos de alergia e/ou eczema na população exposta a quimioterapia do que na população em geral.

No entanto, e devido a algumas limitações do estudo, como uma amostra pequena, um período de seguimento curto e à subjetividade da obtenção dos dados (via questionários) são necessários mais estudos que avaliem o efeito a longo prazo da exposição in útero à quimioterapia, nomeadamente no que diz respeito ao desenvolvimento de doenças crónicas, neoplasias e fertilidade. (30)

Num outro estudo caso-controlo, prospetivo e multicêntrico, publicado em 2015, compararam-se crianças cujas mães foram diagnosticadas com cancro da mama durante a gravidez (grupo com exposição pré-natal) com crianças sem o diagnóstico materno de CMGA (controlos), com o objetivo de avaliar os resultados neonatais e de saúde em geral destas crianças, assim como o seu crescimento pré e pós natal, desenvolvimento cognitivo e estrutura e função cardíaca.(24) Para isso, foi feita uma avaliação neurológica aos 18 e/ou aos 36 meses, e uma avaliação cardíaca aos 36 meses. Apesar do período da organogénese estar maioritariamente completo pela 12^a semana de gestação, o desenvolvimento do sistema nervoso central continua a ocorrer ao longo da gestação e até mesmo após o nascimento, sendo que uma das preocupações maternas ao iniciar o tratamento sistémico para o CMAG passa pelas dúvidas quanto aos efeitos que este pode ter no desenvolvimento fetal a curto e a longo prazo.

i. Desenvolvimento Neurológico

A avaliação neurológica não mostrou diferenças significativas nos resultados cognitivos entre as crianças que foram expostas à quimioterapia in útero e os controles, nem com a utilização dos diferentes tipos de agentes quimioterápicos (antraciclinas, taxanos, e derivados de platínio). Da mesma forma, os resultados cognitivos não se mostraram relacionados com o número de ciclos de quimioterapia usados durante a gravidez.(24) Estes resultados são apoiados por os de outros estudos, nomeadamente os de outro estudo realizado no mesmo ano, que avaliou o efeito neurológico a longo prazo da exposição à quimioterapia in útero, em termos de maturação do sistema nervoso central fetal e que revelou não haver diferenças estatisticamente significativas entre as crianças expostas e não expostas à quimioterapia in útero, no que diz respeito a capacidades cognitivas, performance escolar ou a competências comportamentais.(26)

ii. Avaliação Cardíaca

No que diz respeito à avaliação cardíaca, recorreu-se ao eletrocardiograma (ECG) e ao ecocardiograma. Uma vez que pode ocorrer passagem de antraciclinas através da placenta, a hipótese de cardiotoxicidade fetal por antraciclinas tornou-se um potencial fator de risco cardíaco a longo prazo. Na ecocardiografia do grupo com exposição pré-natal não foram detetadas anomalias estruturais e as dimensões das câmaras cardíacas, assim como a espessura da parede do coração encontravam-se dentro dos valores normais. Quando comparados os dois grupos, no que diz respeito à fração de ejeção e à função diastólica não foram encontradas diferenças significativas.

iii. Desenvolvimento Ponderal

Outro resultado deste estudo foi o de um maior número de crianças pequenas para a idade gestacional no grupo de crianças cujas mães têm o diagnóstico de CMAG, comparativamente com o grupo de controlo, ainda que a diferença não tenha sido significativa (22% vs 15,2%).(24)

Pensa-se que alguns fatores associados a uma gravidez complicada pelo cancro da mama possam estar associados a este compromisso no crescimento destas crianças, nomeadamente uma diminuição do suprimento sanguíneo (nutrientes e oxigénio) para a placenta, inflamação crónica e adaptações metabólicas à gravidez alteradas.

iv. Avaliação Comportamental

Como referido anteriormente, embora não tenham sido relevantes as diferenças encontradas na avaliação comportamental entre crianças expostas e não expostas ao tratamento com quimioterapia para o CMAG, foi constatado um aumento da incidência de síndromes comportamentais, como problemas de atenção, agressividade, ansiedade, perturbações depressivas e queixas de somatização, consistentes com achados de estudos de perturbações emocionais e problemas comportamentais entre crianças filhas de mães com diagnóstico de cancro.(26)(31)(32)(33)(34) Uma das explicações para estes achados em crianças mais velhas deve-se ao facto de estas terem mais noção da condição de saúde materna. (26)

X. Conclusão

O CMAG apesar de ser raro é a neoplasia mais frequente durante a gestação, o que obriga o clínico a ter um elevado grau de suspeição relativamente a esta patologia.

Para que o diagnóstico seja feito num estágio mais precoce, e consequentemente se possa melhorar o prognóstico da doença, o médico obstetra deve estar familiarizado com a problemática do CMAG e do aumento da sua prevalência. Estas noções levam o clínico a fazer o rastreio para o CMAG de forma sistemática e assim aumentar a probabilidade de um diagnóstico precoce. Percebe-se também que há uma necessidade de um trabalho multidisciplinar, que vai para além do médico obstetra e que envolve outros clínicos como oncologistas, cirurgiões, pediatras, psicólogos, radiologistas, anatomopatologistas e neonatologistas.

No que diz respeito ao tratamento, a gravidez não é um impedimento para o tratamento desta neoplasia, sendo que a taxa de complicação materna associada à terapia quimioterápica no 2º e 3º trimestre é baixa e que o risco de anormalidades fetais não é superior ao da população em geral. Assim, e apesar de não ser isenta de complicações obstétricas e fetais, a exposição à quimioterapia durante o 2º e 3º trimestre da gravidez é segura.

Como se pode comprovar, e ao contrário dos resultados existentes sobre as complicações a curto prazo da exposição à quimioterapia in útero, a evidência relativa às complicações a longo prazo é escassa. Há, por isso, necessidade de se fazerem mais estudos nesta matéria, nomeadamente estudos de gravidezes futuras e de questões relacionadas com a fertilidade dos indivíduos que foram expostos à terapia in útero (disfunção gonadal), desenvolvimento físico e neurológico e mutagénese das células germinativas que pode levar a carcinogénese e a teratogenicidade nas gerações subsequentes. Ainda assim, e de acordo com a literatura revista, é pouco provável que

os efeitos adversos a longo prazo sejam significativos ao ponto de inviabilizarem o tratamento com quimioterapia.

No entanto, para a tomada de decisão terapêutica é necessário expor todas as opções à doente, esclarecendo-a quanto aos riscos e benefícios e quanto ao prognóstico da doença, para que esta possa tomar a decisão final o mais informada possível.

XI. Bibliografia

1. Framarino-Dei-Malatesta M, Piccioni MG, Brunelli R, Iannini I, Cascialli G, Sammartino P. Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014;173:48–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332095>
2. Rovera F, Chiappa C, Coglitore A, Baratelli GM, Fachinetti A, Marelli M, et al. Management of breast cancer during pregnancy. *Int J Surg* [Internet]. Elsevier Ltd and Surgical Associates Ltd; 2013;11 Suppl 1:S64–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380557>
3. Meisel JL, Economy KE, Calvillo KZ, Schapira L, Tung NM, Gelber S, et al. Contemporary multidisciplinary treatment of pregnancy-associated breast cancer. *Springerplus* [Internet]. 2013;2(1):297. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3710403&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: Assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98(5):1055–60.
5. Hahn KME, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer*. 2006;107(August):1219–26.
6. Johansson AL V, Andersson TM-L, Hsieh C-C, Chattingius S, Lambe M. Increased Mortality in Women with Breast Cancer Detected during Pregnancy and Different Periods Postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2011;20(9):1865–72. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/20/9/1865.abstract>

7. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-Associated Breast Cancer: Significance of Early Detection. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2009;54(5):357–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526952308004935>
8. Azim HA, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavlidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;38(7):834–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.06.004>
9. Magill JC, Byl MF, Goldwaser B, Instructor MP, Yates B, Morency JR, et al. NIH Public Access. 2010;3(1):1–19.
10. Gynécologie-obstétrique S De, Cedex F-S, Cnrs UMR, Inserm U, Bp F-IC, Hospitalier C, et al. Pregnancy and Post-partum Breast Cancer : A Prospective Study. 2008;2452:2447–52.
11. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15(12):1238–47.
12. Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2013;40(3):559–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24021257>
13. Dekrem J, Van Calsteren K, Amant F. Effects of fetal exposure to maternal chemotherapy. *Pediatr Drugs*. 2013;15(5):329–34.
14. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy: A French national survey. *Cancer*. 1999;86(11):2266–72.
15. Cardonick E, Bhat a., Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: Case series and review of the literature. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3016–23.
16. de Santis M, Lucchese A, De Carolis S, Ferrazani S, Caruso A. Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J cancer care Off J Eur Oncol Nurs Soc* [Internet]. 2000;9(4):235–7. Available from:

17. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2011;(11):CD002855. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22071804>
18. Amant F, Van Calsteren K, Vergote I, Ottevanger N. Gynecologic oncology in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2008;67(3):187–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296060>
19. Hernández Blanquissett A. Breast cancer in pregnancy: an institutional experience. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2015;9(October):1–7. Available from: <http://www.ecancer.org/journal/9/full/551-breast-cancer-in-pregnancy-an-institutional-experience.php>
20. Ring AE. Chemotherapy for Breast Cancer During Pregnancy: An 18-Year Experience From Five London Teaching Hospitals. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(18):4192–7. Available from: <http://www.jco.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2005.03.038>
21. Loibl S, Han SN, Minckwitz G Von, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2006;13(9):887–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70261-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70261-9)
22. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the Neonatal outcomes. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):683–9.
23. Lataifeh IM, Al masri M, Barahmeh S, Otay L, Obeidat N, Badran O, et al. Management of Cancer During Pregnancy. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2011;21(6):1. Available from: http://journals.lww.com/ijgc/Abstract/2011/08000/Management_of_Cancer_During_Pregnancy__Obstetric.30.aspx

24. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;13(3):256–64. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204511703631>
25. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;150929125547009. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1508913>
26. Cardonick EH, Gringlas MB, Hunter K, Greenspan J. Development of children born to mothers with cancer during pregnancy: Comparing in utero chemotherapy-exposed children with nonexposed controls. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;212(5):658.e1–658.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.032>
27. Voigt B, Pietz J, Pauen S, Kliegel M, Reuner G. Cognitive development in very vs. moderately to late preterm and full-term children: Can effortful control account for group differences in toddlerhood? *Early Hum Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;88(5):307–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.09.001>
28. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: A prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Mosby; 1993;169(4):858–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90016-C](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(93)90016-C)
29. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(17):1597–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488691>

30. Richardtheriaultyahoocom RLT, Cmbarnetmdandersonorg CMB, Shodgemdandersonorg SH, Mmramirezmdandersonorg MMR, Milbourne A, Rimes S a, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014;16(6):3414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547133>
31. Israel B, Medical D, Campus E. Psychosocial Adjustment in Children. 2001;369(December 2000):361–9.
32. Watson M, St James-Roberts I, Ashley S, Tilney C, Brougham B, Edwards L, et al. Factors associated with emotional and behavioural problems among school age children of breast cancer patients. *Br J Cancer* [Internet]. 2006;94(1):43–50. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2361079&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Van Calsteren K, Hartmann D, Van Aerschot L, Verbesselt R, Van Bree R, D'Hooge R, et al. Vinblastine and doxorubicin administration to pregnant mice affects brain development and behaviour in the offspring. *Neurotoxicology*. 2009;30(4):647–57.
34. Vercruysse DC-M, Deprez S, Sunaert S, Van Calsteren K, Amant F. Effects of prenatal exposure to cancer treatment on neurocognitive development, a review. *Neurotoxicology* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;54:11–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161813X16300225>